

国民が必要とする医薬品/医薬部外品への速やかなアクセスに向けて
—NAMsの明日について考える—

NAMs導入に向けた 国内外の動向

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長
平林容子



NAMs

New Approach Methods / Novel Alternative Methods/
New Alternative Methodologies …

- 共通の定義は無い
- 実験動物の使用を回避するための、化学物質の有害性およびリスク評価に関する情報を提供できるあらゆる技術、方法論、アプローチ、またはその組み合わせ (US EPA 2021年)
- *in silico*または*in vitro*のいずれかの非動物試験法であり、化学物質安全性試験における幅広い応用が可能である (RISK-HUNT3R 2021年)
- 動物実験から得られる情報の限界を考慮し、動物実験の代替として開発される、より迅速で低コストかつ情報豊富な新たな毒性情報収集手法
(FDA <https://www.fda.gov/food/science-research-food/toxicology-research>)
- 単に動物実験を代替するだけでなく、ヒトへの外挿性やその予測精度を高め、医薬品開発等における科学的な意思決定の質と成功確率を向上させる手法としての包括的な考え方…… *in chemico*、*in vitro* (オルガノイド、生体模倣システム、等)、*in silico*等、革新的な科学技術を活用した様々な新しいアプローチが含まれる (PMDA <https://www.pmda.go.jp/review-services/0071.html>)

本日の話題

■ NAMs導入に向けた国際動向

- 効率的な評価法の開発
- *OECD*テストガイドライン
- 医薬品開発

■ NAMs導入を巡る国内状況

- *FDA Roadmap*の波及効果
- 動物試験代替法利活用の現状

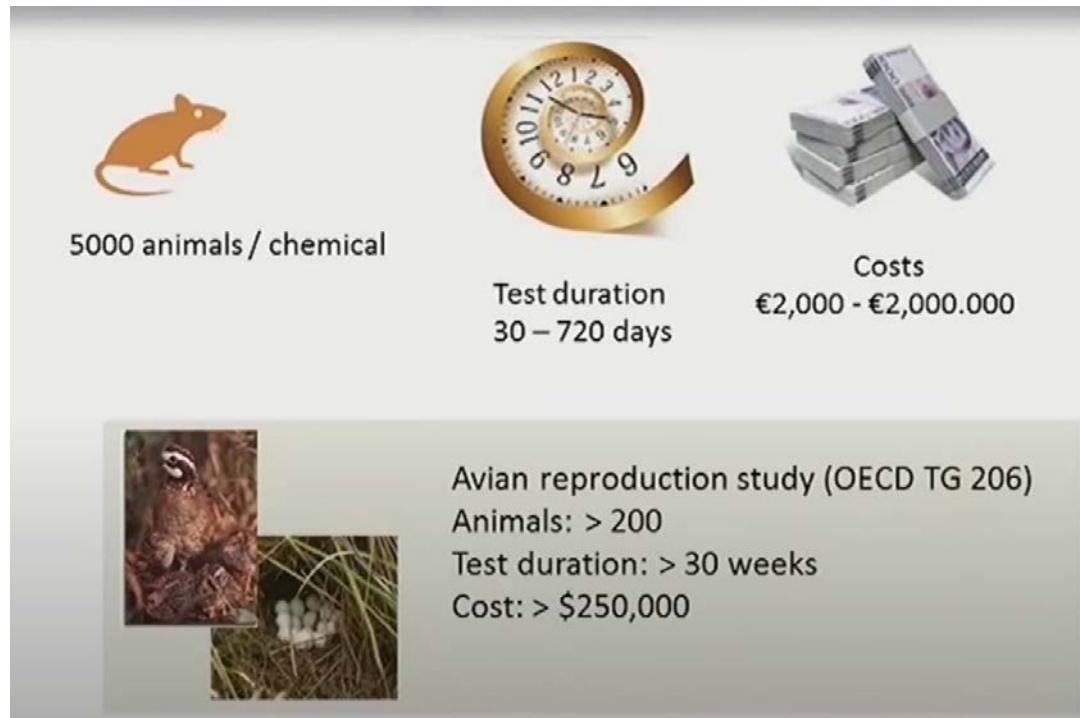
動物試験を巡る国際動向

効率的な評価法の開発

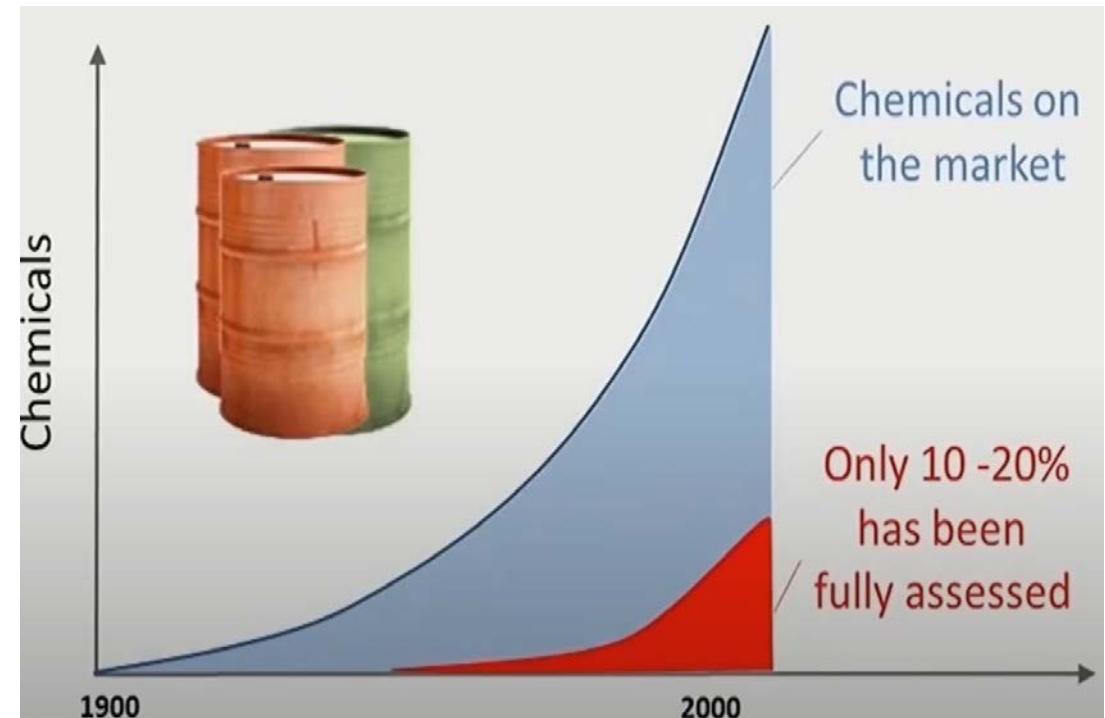
毒性試験の課題

動物数・時間・コスト、十分に評価されない物質

Standard toxicity testing is costly,
time consuming and requires many
animals



Growing concern over lack of
toxicological data



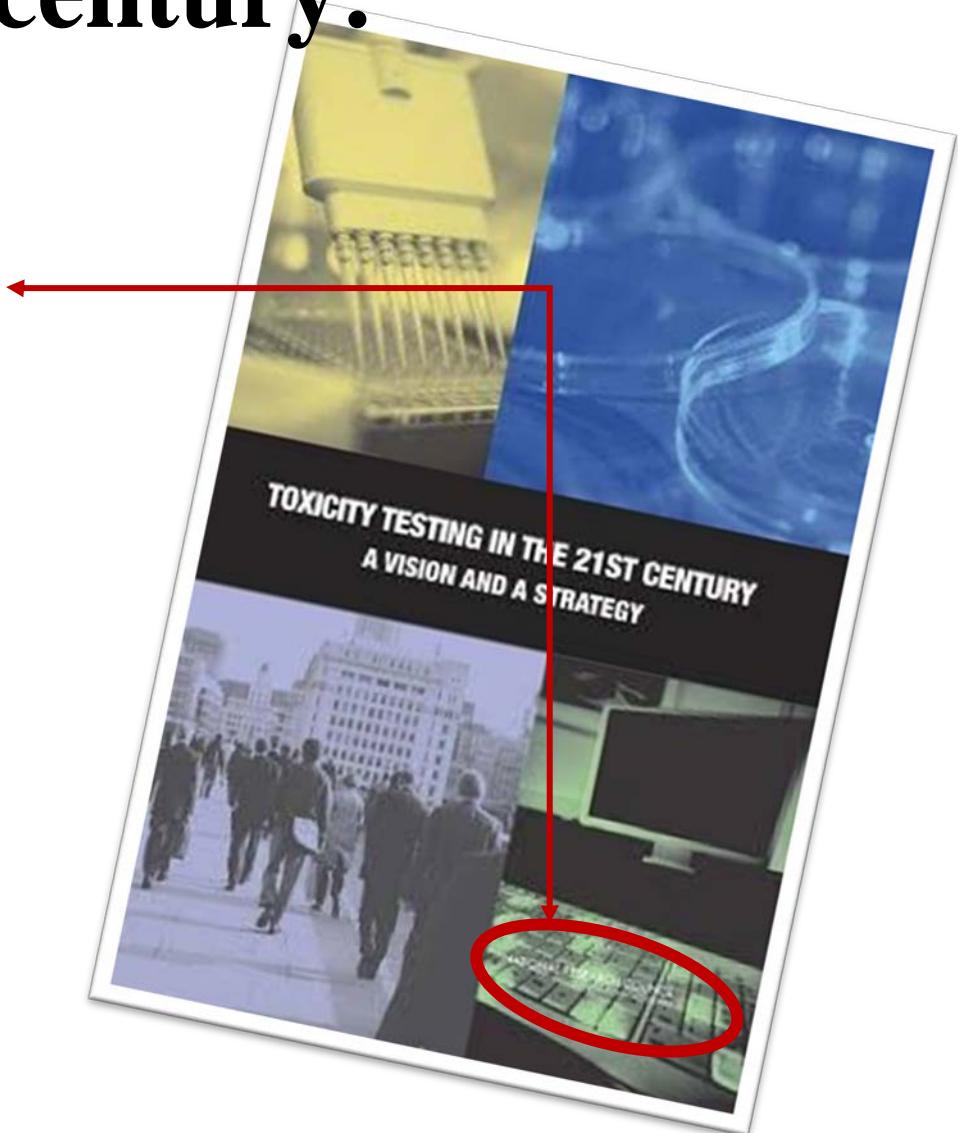
Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy

米国国家研究会議（National Research Council）の報告書（2009）

新たな分野や技術の活用

ハイスループット技術、システム生物学

「毒性経路」を理解することに依存した、
新たな毒性試験システムを構想



Tox21 Consortiumによる代替法の推進 (米連邦政府の研究協力)

2010 発足

- ・ 動物実験に代わる迅速な代替法の開発することで、安全性試験のための毒物学の進化を促進
- ・ ハザード同定とメカニズム解明のためのin vitroハイスループットスクリーニング法を開発・評価
- ・ 約8,500に及ぶ医薬品やデータの乏しい化学物質に関するデータを作成

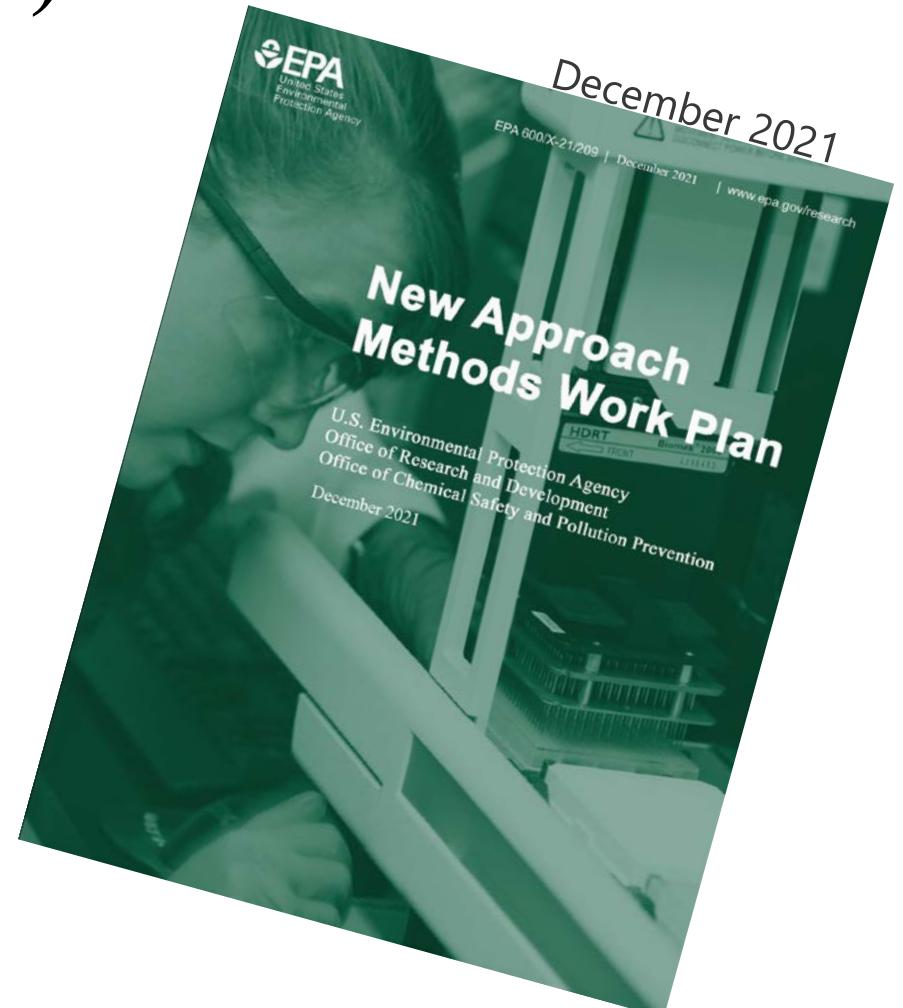
2018 重点対象の拡大

- ・ The US Federal Tox21 Program: A Strategic and Operational Plan for Continued Leadership
(doi: 10.14573/altex.1803011)
 - ・ 代替試験系のポートフォリオを拡大すること
 - ・ in vitro 試験系の技術的限界に対処すること
 - ・ 従来の in vivo 毒性試験データを整理し、in vitro 試験系に対する科学的信頼性を確立すること
 - ・ 薬物動態と in vitro 試験系の体内動態を評価するための代替方法を改良すること

* U.S. Environmental Protection Agency (EPA), National Toxicology Program (NTP) headquartered at the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), and Food and Drug Administration (FDA)

米国環境保護局(US EPA)が公表した 動物を用いない新たな評価手法 New Approach Methods (NAM)

実験動物の使用を回避するための、化学物質
の有害性およびリスク評価に関する情報を提
供できるあらゆる技術、方法論、アプローチ、
またはその組み合わせ



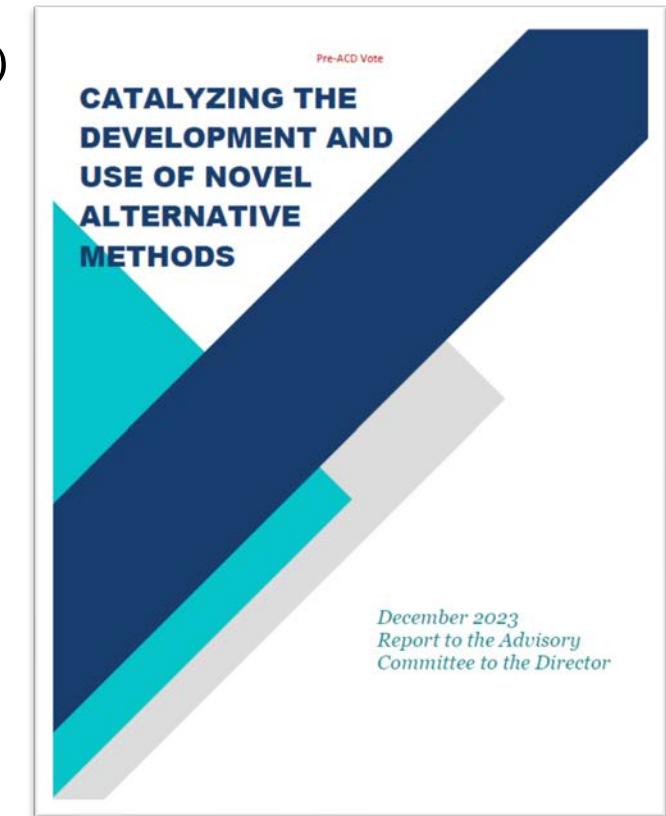
NIHにおけるNAMsの開発と利用の推進

These so called “**novel alternative methods**” or NAMs, which include computational modeling and predictive technologies, cell-free methods and assays and cell-based culture models, hold tremendous promise when applied to the appropriate scientific inquiry.

新しい代替法の開発と利用を促進するための作業部会の発足 (2022.12)

NAMの開発と利用を促進するための勧告(2023.12)

1. 複合的NAMsの開発と活用の優先化
2. 高品質で相互運用可能なデータセットの整備
3. NAM技術の普及と連携の促進
4. 繙続的な技術進展のための包括的な研修投資
5. 技術横断的な専門チームの形成
6. NAMsの開発・活用における社会的責任の推進
7. 効果的かつ責任あるNAMs活用のためのインフラ整備



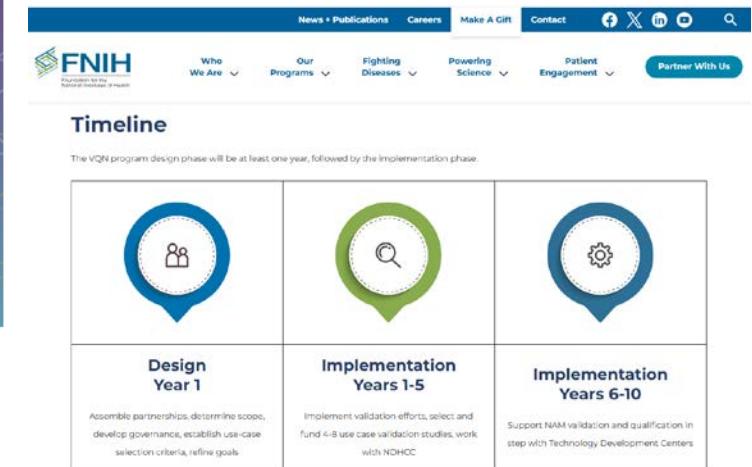
NAMsの社会実装に向けた 官民共同パートナーシップの発足

Partnership Aims to Increase Adoption and Implementation of New Approach Methodologies

April 3, 2025

The NIH Common Fund's [Complement Animal Research In Experimentation \(Complement-ARIE\) Program](#) has partnered with the [Foundation for the National Institutes of Health \(FNIH\)](#) to enhance the adoption and regulatory use of New Approach Methodologies through the establishment of a [Validation and Qualification Network \(VQN\)](#). New Approach Methodologies, or NAMs, are laboratory or computer-based techniques designed to more accurately model human biology, complement traditional animal studies, and, in some cases, serve as alternatives to animal testing. Complement-ARIE and FNIH will form a public-private partnership that brings together members of multiple sectors to identify opportunities for innovation and coordination.

<https://commonfund.nih.gov/complementarie/news/partnership-aims-increase-adoption-and-implementation-new-approach>



The VQN program design phase will be at least one year, followed by the implementation phase.

Design Year 1	Implementation Years 1-5	Implementation Years 6-10
Assemble partnerships; determine scope, develop governance; establish use-case selection criteria, refine goals	Implement validation efforts; select and fund 4-8 use case validation studies; work with NDHCC	Support NAM validation and qualification in step with Technology Development Centers

<https://fnih.org/our-programs/validation-qualification-network-design-phase/>

NIH News Release: NIH資金研究において動物使用削減を目指す

Tuesday, April 29, 2025

NIH to prioritize human-based research technologies

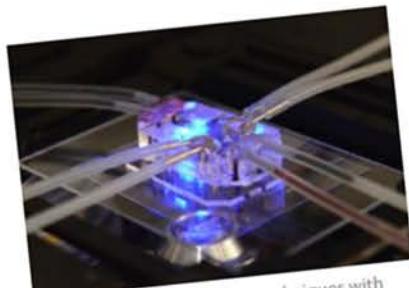
New initiative aims to reduce use of animals in NIH-funded research.

The National Institutes of Health (NIH) is adopting a new initiative to expand innovative, human-based science while reducing animal use in research. Developing and using cutting-edge alternative nonanimal research models aligns with the U.S. Food and Drug Administration's (FDA) recent initiative([link is external](#)) to reduce testing in animals. While traditional animal models continue to be vital to advancing scientific knowledge, using new and emerging technologies can offer unique strengths that, when utilized correctly or in combination, can expand the toolbox for researchers to answer previously difficult or unanswerable biomedical research questions.

"For decades, our biomedical research system has relied heavily on animal models. With this initiative, NIH is ushering in a new era of innovation," said NIH Director Dr. Jay Bhattacharya. "By integrating advances in data science and technology with our growing understanding of human biology, we can fundamentally reimagine the way research is conducted—from clinical development to real-world application. This human-based approach will accelerate innovation, improve healthcare outcomes, and deliver life-changing treatments. It marks a critical leap forward for science, public trust, and patient care."

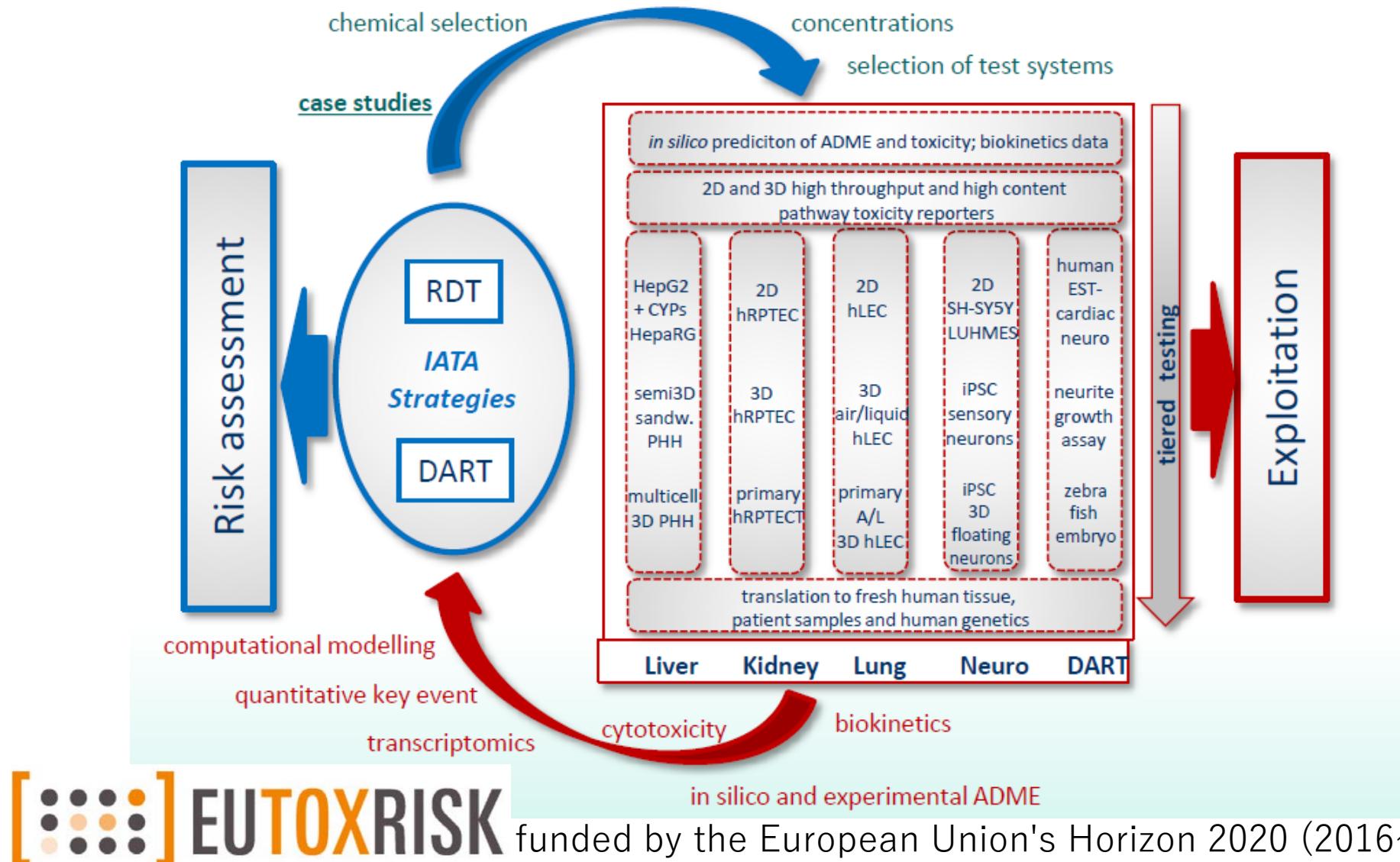
Some bodies of research have been inconclusive on the efficacy of translating the results of animal models to human diseases, such as Alzheimer's disease and cancer. These translational challenges to humans may be due to differences in anatomy, physiology, lifespan, and disease characteristics. While humans and animals may share genes, some studies have shown there could be

Search NIH



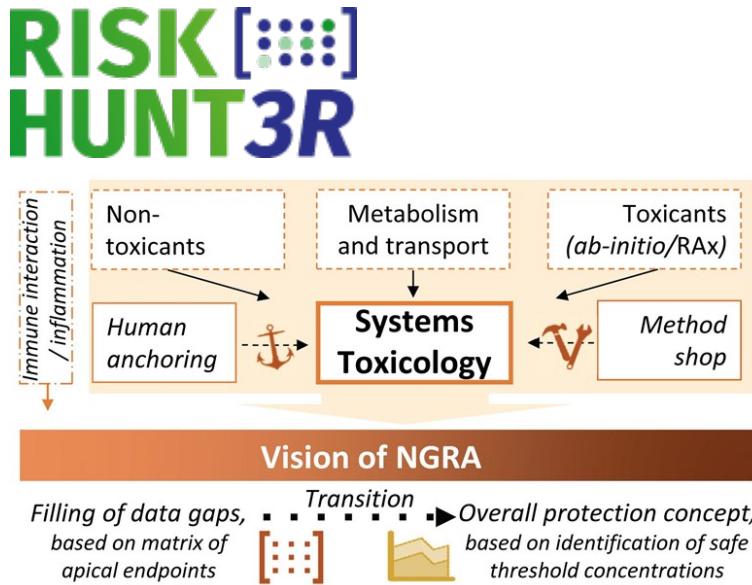
Combining microfabrication techniques with modern tissue engineering, the lung-on-a-chip, designed by the Wyss Institute at Harvard University, offers a new in vitro approach to drug screening by mimicking the complicated mechanical and biochemical behaviors of a human lung. The lung-on-a-chip work was supported by NIH Common Fund and FDA. Wyss Institute, Harvard University

EU-ToxRiskによる代替法開発の取り組み



RISK-HUNT3R

EU-ToxRiskの後継プロジェクト (2021~)



NGRA: Next Generation Risk Assessment

NAMsに基づくNGRA戦略

- 真に人間中心の化学物質安全性評価の枠組みを提供
- NAMs: *in silico*または*in vitro*のいずれかの非動物試験法
- ヒト由来の既存試験システムを基盤
- 新たな革新的試験システム(MPSやiPSC技術など)は、安全性試験シナリオへの実装に向けたさらなる評価
- ヒト曝露シナリオ、*in vitro*ハザード評価、NAMsに基づくTK/TD解析、計算手法による統合的リスク評価とWoEに基づく意思決定

動物試験を巡る国際動向

OECDテストガイドライン

OECDにおける初の動物試験代替法

ヒト表皮の再構築モデルを用いた皮膚腐食試験法が採用される
(2004)

- Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER), TG430
- Reconstructed model of human epidermis, TG431

✓TG404（動物試験）の置換え

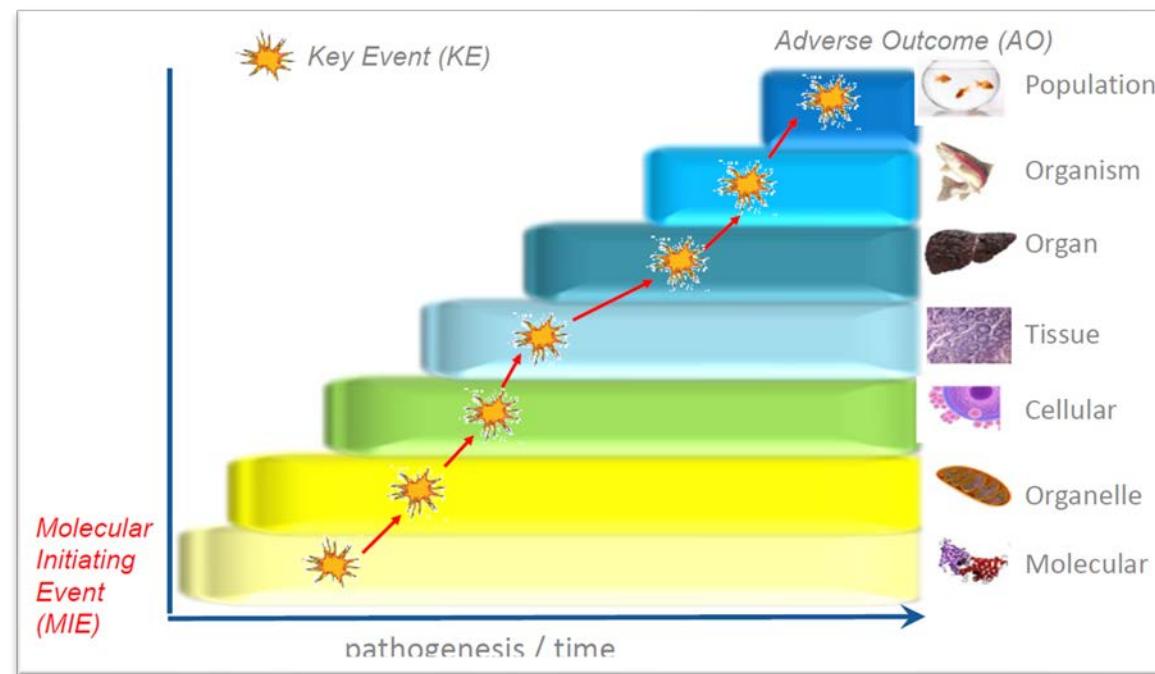


OECDのヒト健康に関するテストガイドライン(TG)数と そのうちの動物実験を用いないTG数 (2024年)

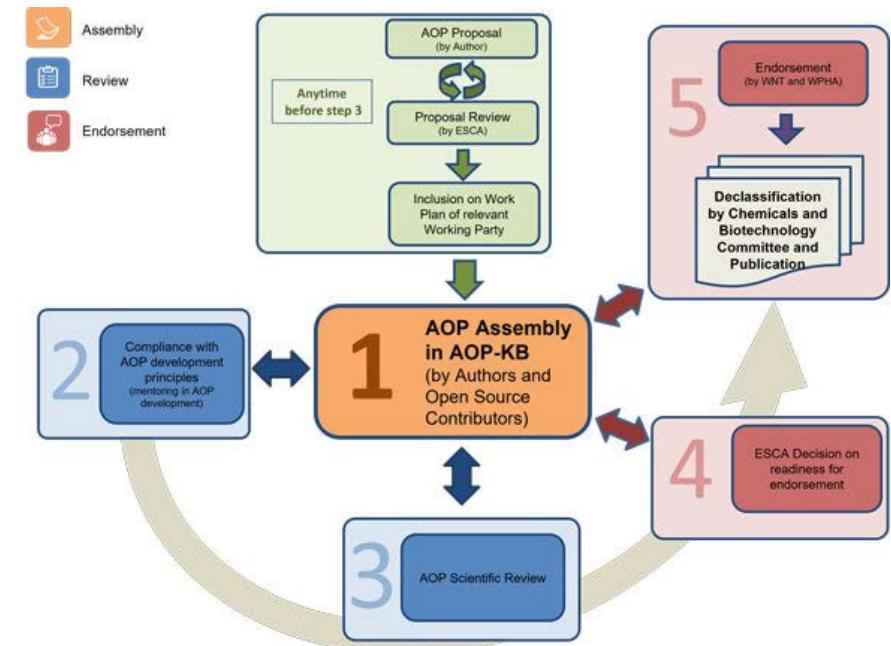
分類	TG数	<i>in vitro, in chemico</i> のTG数 (確定方式を含む)
腐食性	3	3
皮膚刺激性	2	1
光毒性	3	3
眼刺激性	10	9
皮膚感作性	8	4
内分泌かく乱	6	4
遺伝毒性	13	5
経皮吸收	2	1
その他	29	1
合計	76	31

AOP (Adverse Outcome Pathway) 有害性発現経路

Steps of AOP



Representation of the AOP Development Process at the OECD



OECDにおける初の Defined approachesによる評価

- 皮膚感作性試験のディファインドアプローチによる
テストガイドライン制定 (GL497; June 14, 2021)

- 初めて*in vitro*試験法の結果を組み合
わせて評価する手法が公定化された。
- 初めて*in silico*の利用が組み合わせ評
価に利用された。
- 初めてヒトの毒性が評価された。

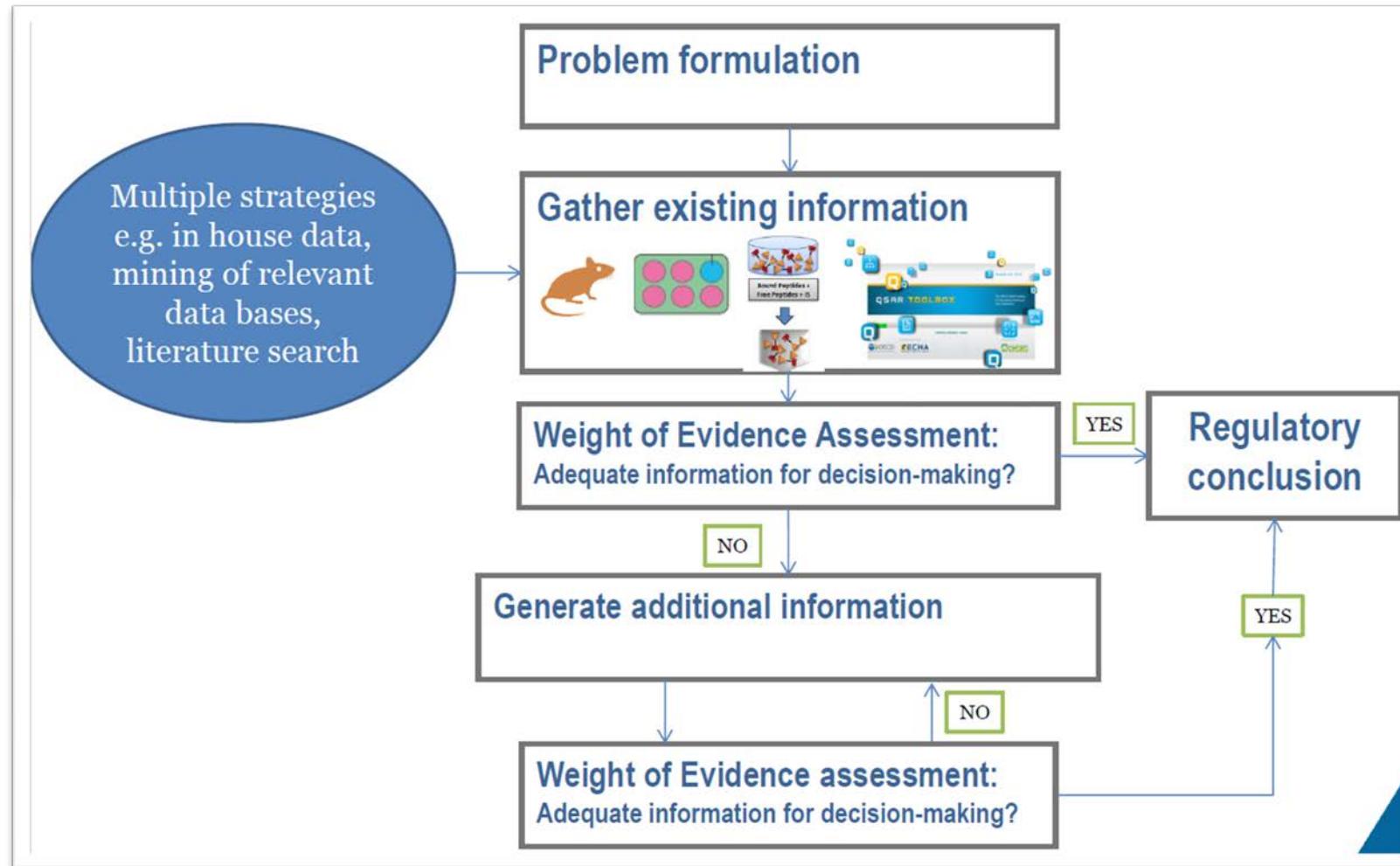
OUT NOW:
OECD GUIDELINE NO. 497:
DEFINED APPROACHES ON
SKIN SENSITISATION

<http://oe.cd/testing-chemicals>



IATAにおける評価フロー

(Integrated Approaches to Testing and Assessment: 情報を統合するためのフレームワーク)

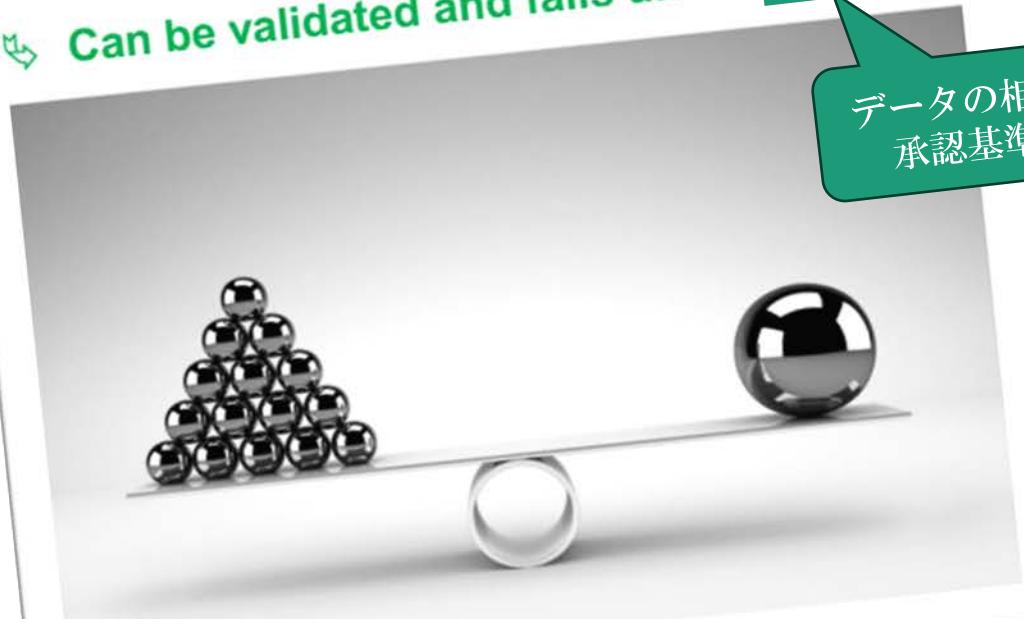


Concept and validation of Defined Approaches and IATA

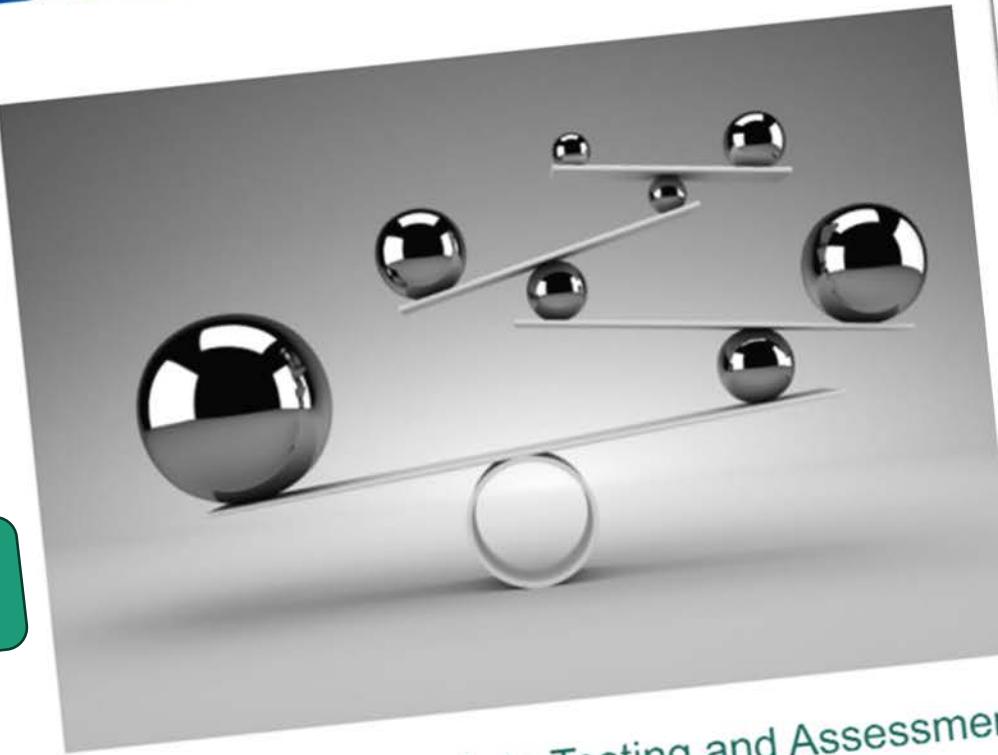
Defined Approach

- Fixed information sources
- Fixed Data Interpretation Procedure

↳ Can be validated and falls under MAD



データの相互
承認基準



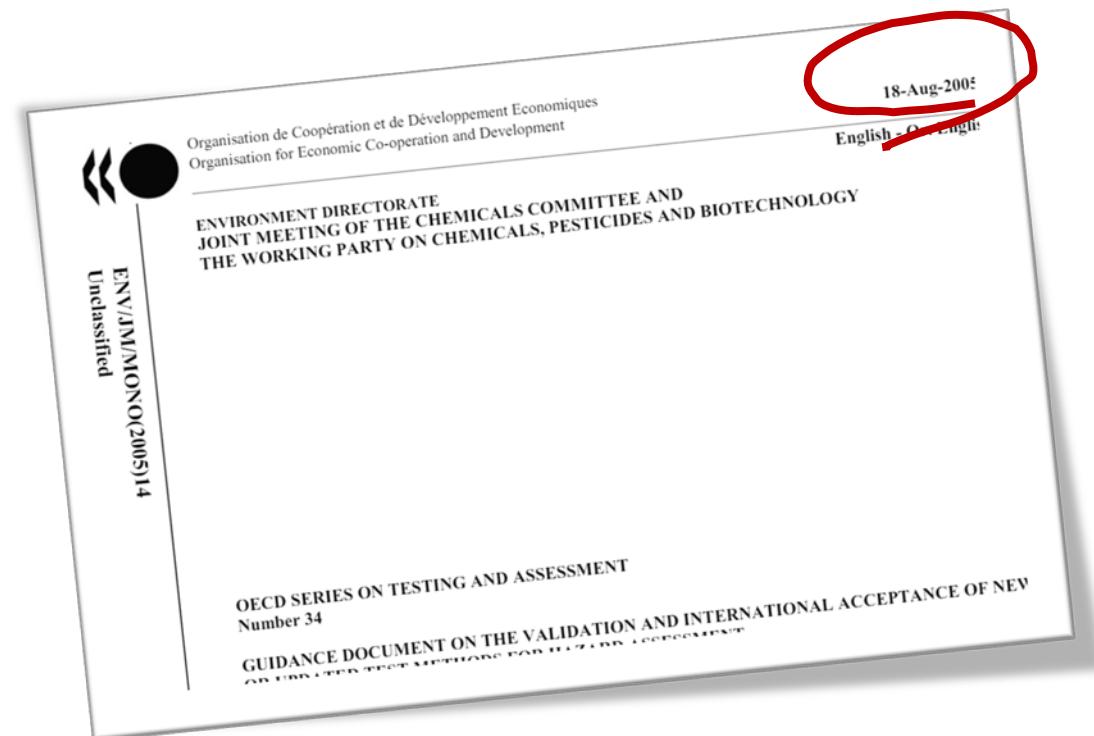
- ## Integrated Approach to Testing and Assessment
- Flexible approach
 - Weight of evidence/expert judgement
 - Need for a confidence building framework

OECDガイダンス文書 GD34の改定

新規試験法を開発する際のバリデーションや評価に関する手順、手法が記載されている

検討課題

- 作成基準
バリデーションにかかる費用や時間への配慮
- 再現性や他施設への技術移転性
多施設によるRing trialsやPeer reviewの効率化
- Defined Approachesや
NAMs(MPS、AI、他)の評価方法



動物試験を巡る国際動向

医薬品開発

ICHにおける非臨床安全性評価

有効性・安全性を損なうことのない範囲での不必要的動物試験の削減

基本は2種の動物種による毒性試験 vs. 動物福祉の3Rsの尊重

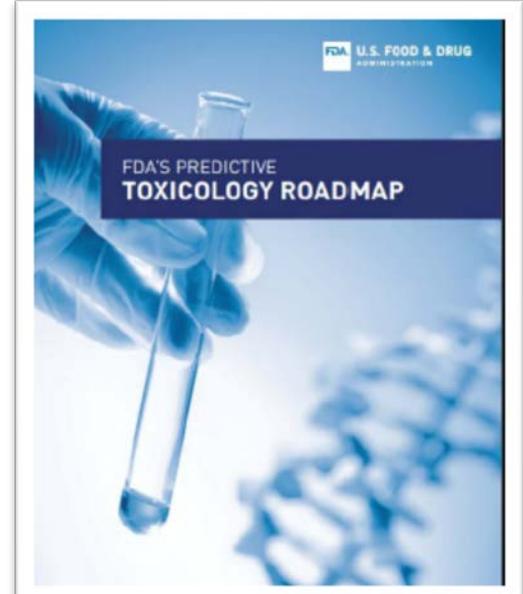
- 試験数や使用動物数を減らす為の試験実施のタイミングや新たな動物試験法：
[ICH M3\(R2\) \(2010\)](#) / [ICH S6\(R1\) ePPND法 \(2012\)](#)
- In vitro試験（代替法）の利用：
[ICH M3\(R2\) \(2010\)](#) / **[ICH S10 \(2014\)](#)** / [ICH S5\(R3\) \(2021\)](#)
- Weight of Evidence (WoE) による評価：
[ICH S1B\(R1\) \(2023\)](#) / [ICH S11 \(2021\)](#)

従来試験法では評価できない ヒト特有の有害性

- 標的特異性が高い新規医薬品
 - ✓ バイオ医薬品や核酸医薬品など、結果的に動物試験では適正な評価ができない
- 動物とヒトの生理機能の相異
 - ✓ ヒト化抗CD28モノクローナル抗体によるサイトカインストームの誘発（TGN1412事件、2006）
 - ✓ アンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）やアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）による胎児腎障害に起因する胎児毒性（2023）

FDAにおける代替法の推進

- Predictive Toxicology Roadmapの発行 (2017)
 - ✓ 生体模倣システム (MPS) の導入
- Alternative Methods Working Group発足 (2019)
- Advancing New Alternative Methodologies at FDAの発行 (2022)
- New Alternative Methods Program (\$5 million in 2023)
 - ✓ FDAが規制利用するための代替法の適格性を認定
 - ✓ 代替法開発者に対する明確なガイドラインの提供
 - ✓ 新たな政策やガイドライン策定を推進するための情報ギャップの解消



The FDA Modernization Act(FDA近代化法)

医薬品開発における
非臨床安全性評価での動物試験の
義務の撤廃 (Ver. 2) 12/29/2022



**FDA no longer
has to require
animal testing
for new drugs**

Agency can rely on
animal-free alternatives
before human trials

SCIENCE science.org



Tens of thousands of rodents are used by companies for drug toxicity testing each year.

13 JANUARY 2023 • VOL 379 ISSUE 6628 127

動物を使用しない医薬品開発のための非臨床試験法を支援する
プロセスの確立を要求 (Ver. 3)

抗体医薬品開発時の非臨床安全性評価における動物試験を3年以内に例外化



Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

Executive Summary

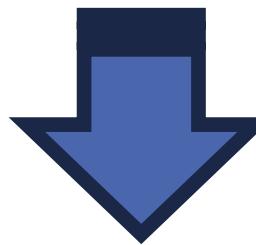
This roadmap outlines a strategic, stepwise approach for FDA to reduce animal testing in preclinical safety studies with scientifically validated new approach methodologies (NAMs), such as organ-on-a-chip systems, computational modeling, and advanced *in vitro* assays. By partnering with federal agencies like NIH and VA through ICCVAM, FDA can accelerate the validation and adoption of these human-relevant methods, improving predictive accuracy while reducing animal use. This transition will enhance public health by streamlining drug development and ensuring safer therapies reach patients faster, while positioning FDA as a global leader in modern regulatory science and innovation.

April, 2025

NAMs導入を巡る国内状況

FDA Roadmapの波及効果

FDA Roadmapの波及効果

- 「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）にかかる厚生労働省／環境省／経済産業省
 - 食品安全委員会
- 
- 国内及び国際的なリスク評価の現状とNAM導入の必要性に関する包括的報告書の作成を計画

PMDAの取組

■ Early Considerationの公表

- 医薬部外品申請におけるNew Approach Methodologies (NAMs) 利用の方針について(<https://www.pmda.go.jp/files/000277384.pdf>)

■ NAMs検討ワーキンググループの設置

- 機構内各部横断的なメンバーにより構成されており、NAMsに関する様々な課題について議論を進める

■ 国内関係機関との連携

- 国立医薬品食品衛生研究所／日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)、産業界、アカデミア等と連携し、NAMsの活用可能性について検討を進める

■ FDAやEMAなど海外規制当局との連携

<https://www.pmda.go.jp/review-services/0071.html>

米EUの医薬品開発のための非臨床試験法の適格性認定にかかるガイドライン

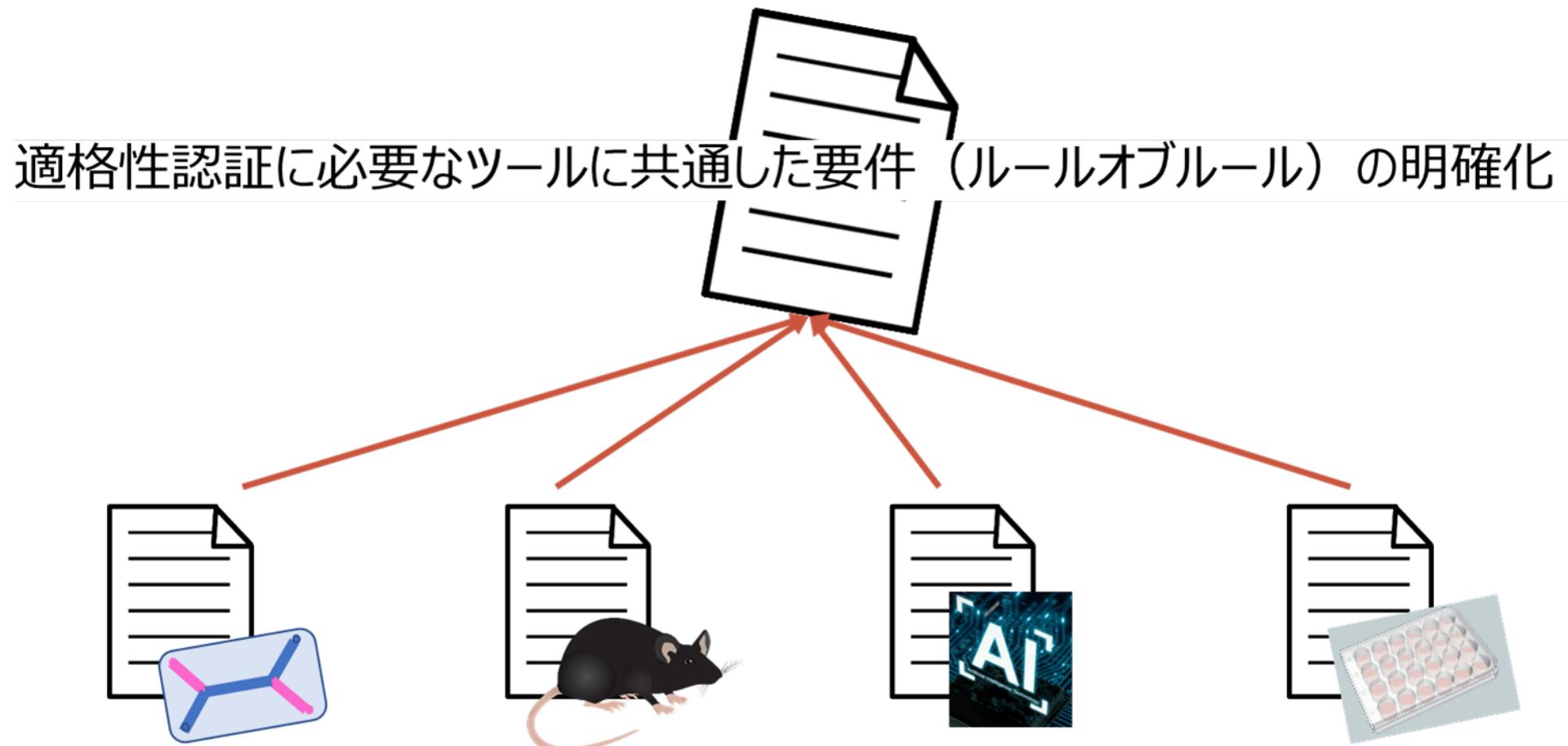
	FDA DDT Qualification Program	EMA Qualification of novel methodologies for drug development
共通点	<ul style="list-style-type: none">必要な手続きと書式、審査プロセスについて記載対象は非臨床から臨床まで幅広い審査の基準は設定したContext of Use (CoU)に依存（具体的な記述はない）国際協調への言及はない	
相異点	<ul style="list-style-type: none">新薬研究開発促進3段階の審査過程の初期段階からの情報公開	<ul style="list-style-type: none">薬事規制管理Qualification adviceは非公開／Qualification opinionsは公開



製薬協TF4 DDTサブチームによる協力の下、
DDT (Drug Development Tool) 検討チーム(AMED-ICH研究班内)において、

日本のガイドライン案を検討中

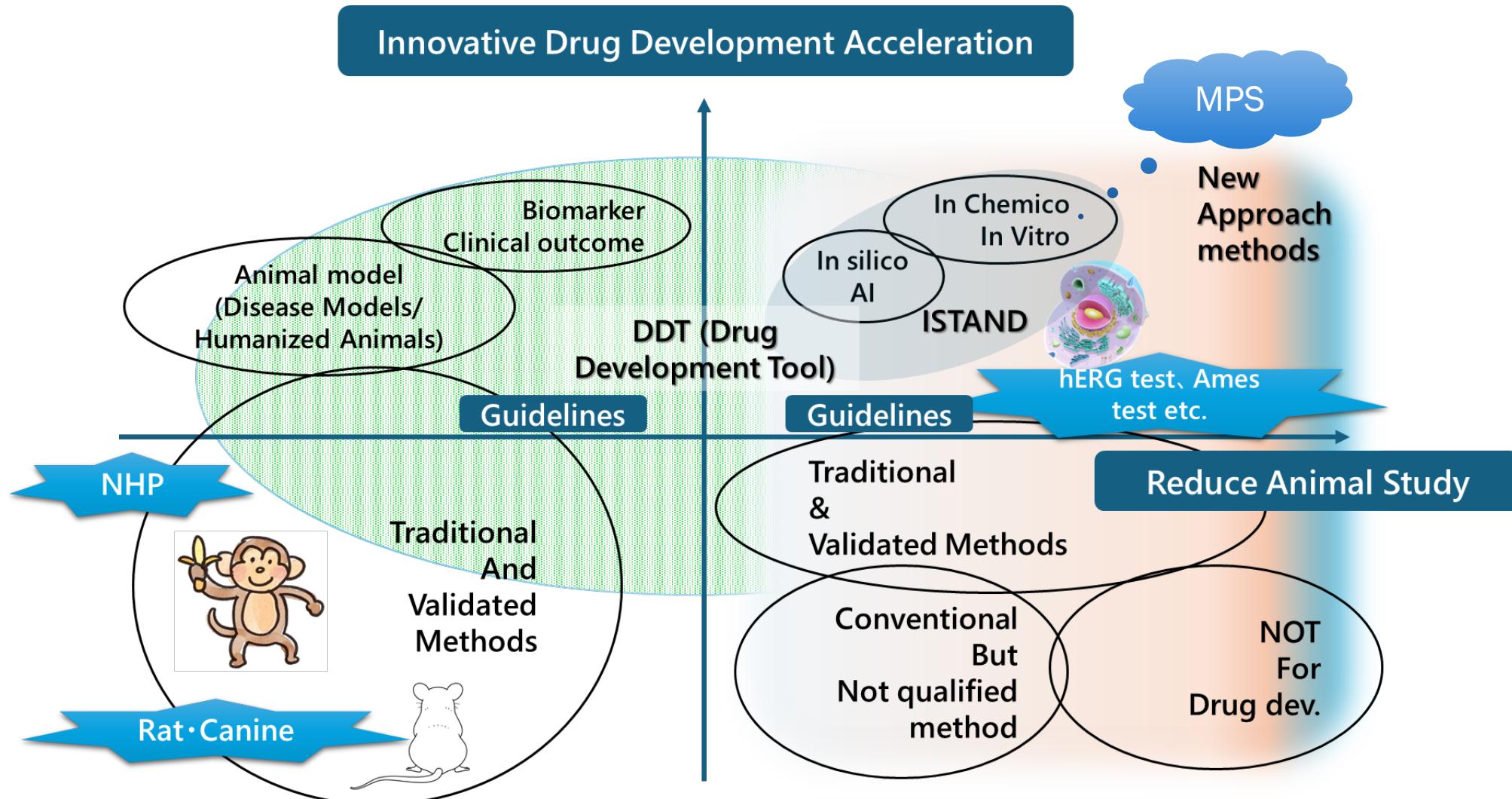
AMED-ICH研究班(横串班)が目指す DDT適格性認証ガイドンス(案)



日本版ガイダンス策定にあたり 考慮すべきポイント

1. 日本版DDT適格性認証ガイダンスの基本的な考え方
2. DDTの対象範囲
3. DDT適格性認証の検討体制
4. データクオリティ
5. パフォーマンススタンダード
6. 用語の定義
7. 国際協調

The relationship between DDT and NAMs

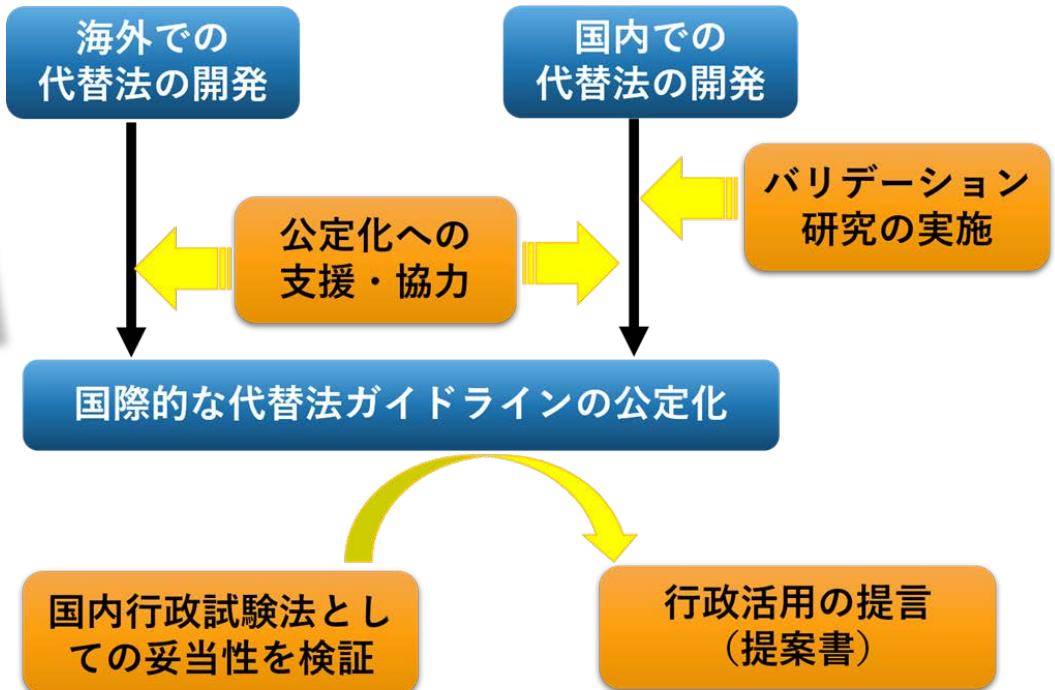


NAMs導入を巡る国内状況

動物試験代替法利活用の現状



JaCVAMの活動の流れ



動物実験代替法(置き換え)が関係した OECDのヒト健康に関するテストガイドライン(TG) (2024)

分類	テストガイドライン番号
皮膚腐食性	430, 431 (incl. 5 RhE models), 435
皮膚刺激性	439 (incl. 6 RhE models)
光毒性	432, 495, 498
眼刺激性	437, 438, 460, 467, 491, 492 (incl. 4 ChE models), 492b, 494, 496
皮膚感作性	442C (ADRA, DPRA, kDPRA), 442D(KeratinoSens, LuSens, EpiSensA), 442E (h-CLAT, U-SENS, IL-8 Luc assay, GARD™Skin) , 497
経皮吸收	428
遺伝毒性	471, 473, 476, 487, 490
内分泌かく乱	455 (incl. 3 test methods), 456, 458, 493 (incl. 2 test methods)

医薬部外品

- 医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について(厚生労働省医薬食品局審査管理課通知、2011年2月4日)

評価項目	試験名	発出時期		ガイダンス名
光毒性	3T3-NRU-PT	2012年4月26日	厚生労働省医薬食品局審査 管理課 事務連絡	光毒性試験代替法としてのin vitro3T3-NRU光毒性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
皮膚感作性	LLNA法	2012年4月26日	厚生労働省医薬食品局審査 管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
	LLNA:DA法	2013年5月30日	厚生労働省医薬食品局審査 管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA:DAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
皮膚感作性	LLNA:BrdU-ELISA法	2013年5月30日	厚生労働省医薬食品局審査 管理課 事務連絡	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA:BrdU-ELISAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
	in vitro組合せ評価法	2018年1月11日	(薬生薬審発0111第1号)	医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組み合わせた評価体系に関するガイダンス
	in vitro/in silico組合せ 評価法	2025年3月28日	(医薬薬審発0328 第2号)	ディファインドアプローチによる皮膚感作性評価法を医薬部外品・化粧品の安全性評価に活用するためのガイダンス
眼刺激性	BCOP法	2014年2月4日	(薬食審査発0204第1号)	眼刺激性試験代替法としての牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (BCOP) を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
	動物実験	2015年2月27日	厚生労働省医薬食品局審査 管理課 事務連絡	眼刺激性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するための留意事項
眼刺激性	ICE法	2015年11月16日	(薬生審査発1116第3号)	眼刺激性試験代替法としてのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺性試験法 (ICE) を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
	STE法	2018年12月18日	(薬生薬審発1218第1号)	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間暴露法(STE法)に関するガイダンス
	RhCE法	2019年6月24日	(薬生薬審発0624第1号)	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としての再構築ヒト角膜様上皮モデル法(RhCE法)に関するガイダンス
経皮吸收	In vitro経皮吸収試験	2016年11月15日	(薬生薬審発1115第1号)	In vitro皮膚透過試験 (In vitro経皮吸収試験) を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
急性毒性	In vitro細胞毒性試験	2021年4月22日	(薬生薬審発0422第1号)	医薬部外品・化粧品の単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンス
皮膚刺激性	RhE法	2021年4月22日	(薬生薬審発0422第3号)	医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性を評価するための評価体系に関するガイダンス
光安全性	試験法組み合わせ	2022年10月27日	(薬生薬審発1027第1号)	医薬部外品・化粧品の光安全性試験評価体系に関するガイダンス

化学物質／農薬／食品添加物

- 毒物及び劇物取締法
 - ✓ 毒物劇物の判定に用いる事ができる有効な代替法を例示し、判定基準に取り入れた（2017）
- 農薬取締法
 - ✓ 農薬登録申請に関するガイドラインに、皮膚刺激性、眼刺激性、および皮膚感作性に関する*in vitro*試験が収載された（2019）
- 食品安全委員会の評価指針
 - ✓ 食品添加物の食品健康影響評価指針が改正され、栄養成分における体内動態、酵素におけるアレルゲン性、香料における一般毒性の評価について*in vitro*の系や化学構造情報など動物試験によらない評価の利用が記載された（2021）

医療機器 －生物学的安全性評価

国際標準化機構 (International Organization for Standardization : ISO) 10993-1

日本産業規格 (Japanese Industrial Standards : JIS) T0993-1



ISO 10993-23 「刺激性試験」に再構築表皮モデルを用いたin vitro
皮膚刺激性試験が収載された (2021)



ISO10993-10 (医療機器の生物学的評価: 皮膚感作性試験)への様々な動物実験代替法の収載に向けた改訂作業が進行中

⇒ ADRA、h-CLAT、DPRA、EpiSensAなどのin vitro試験法

薬局法 －発熱物質試験法

JaCVAM has contributed to various
MAT validation studies (e.g.,
PYROMAT, aMylc-MAT, LumiMAT)

- 欧州薬局方：

- ✓ 単球活性化試験法 (Monocyte Activation Test, MAT) が収載され
- ✓ 2025年にウサギによる試験法は削除された

- 第十八改正日本薬局方

- ✓ 発熱物質試験法：ウサギを用いたin vivo試験
- ✓ エンドトキシン試験法：カブトガニの血液凝固系のリムルス反応を用いた試験法



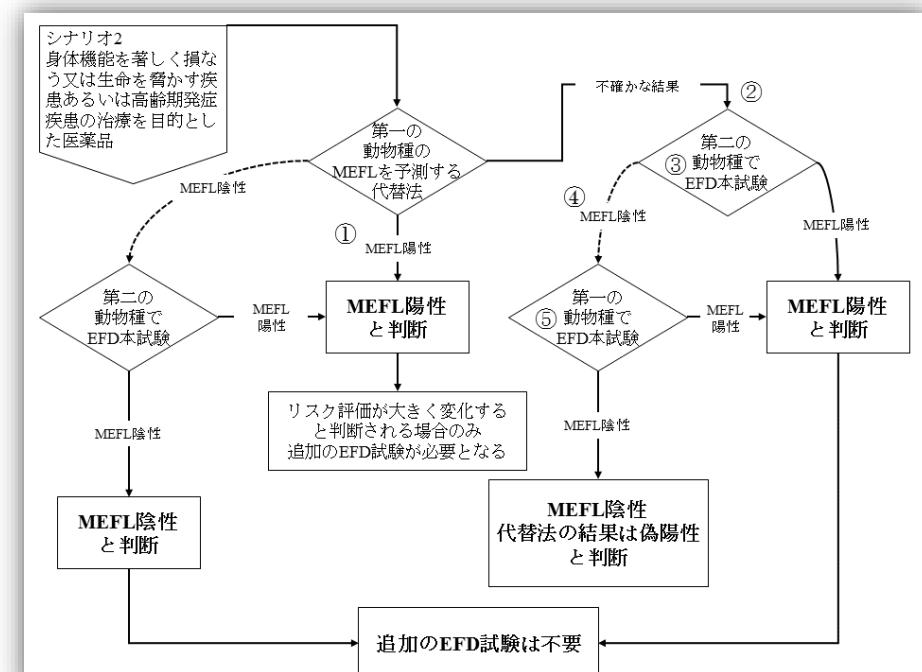
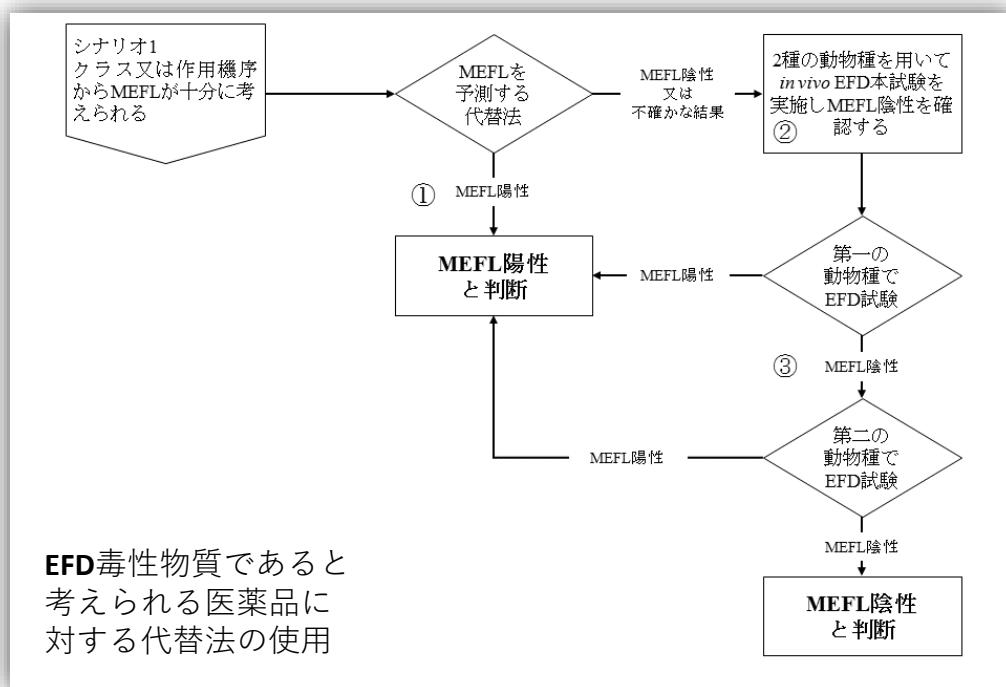
第十九改正日本薬局方（令和8年4月施行予定）
MAT収載予定

発生毒性試験

「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について

(薬生薬審発 0129 第8号 令和3年1月29日: ICH S5(R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals)

奇形/胚/胎児毒性 (Malformation or Embryo-Fetal Lethality, MEFL) の予測アプローチ



本日の話題

■ NAMs導入に向けた国際動向

- 効率的な評価法の開発
- *OECD*テストガイドライン
- 医薬品開発

■ NAMs導入を巡る国内状況

- *FDA Roadmap*の波及効果
- 動物試験代替法利活用の現状

ご静聴ありがとうございました

